

# ENDOSCOPE FLUOROSCOPIC APPARATUS

Publication number: JP2000354583

Publication date: 2000-12-26

Inventor: HOSODA SEIICHI

Applicant: OLYMPUS OPTICAL CO

Classification:

- International: H04N7/18; A61B1/00; A61B1/04; A61B1/06; G01N21/64; G02B23/26; H04N7/18; A61B1/00; A61B1/04; A61B1/06; G01N21/64; G02B23/26; (IPC1-7): A61B1/00; A61B1/04; A61B1/06; G01N21/64; G02B23/26; H04N7/18

- european:

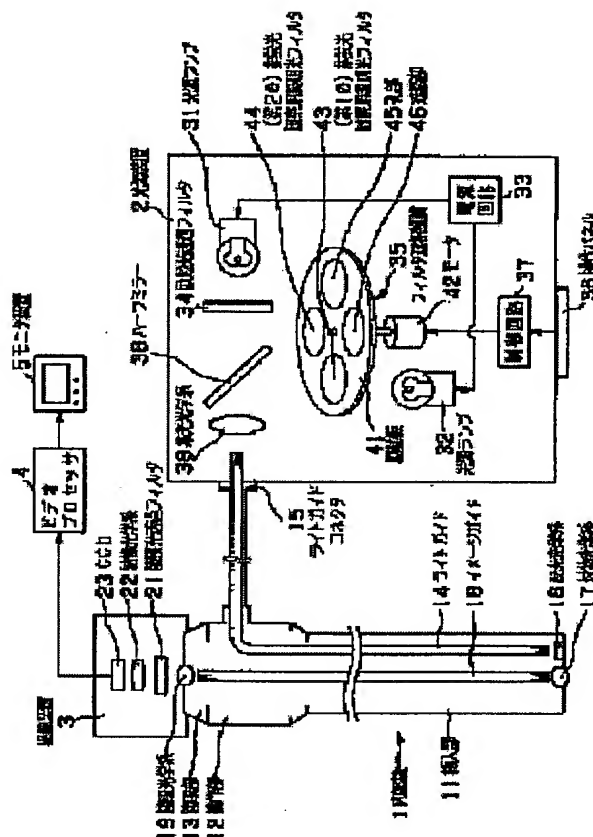
Application number: JP19990168681 19990615

Priority number(s): JP19990168681 19990615

Report a data error here

## Abstract of JP2000354583

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide an endoscope fluoroscopic apparatus that ensures specification of the position and shape of an affected part by means of an inexpensive apparatus configuration. **SOLUTION:** An excitation light beam obtained by means of an excitation light transmitting filter 34 and a non-fluoroscopic illuminating light beam obtained by means of a non-fluoroscopic illuminating light filter 43 are synthesized by a half mirror 38 and the synthesized light beams are applied to the site to be observed wherein a fluorescent materials is distributed over an affected part. Thereby images to be observed, including an image of the affected part produced by fluorescent light and an image of the overall range produced by the non-fluoroscopic illuminating light, are displayed on a monitor device 5 to ensure specification of the position and shape of the affected part. Since a high-sensitivity, expensive image pickup device is not required, an inexpensive arrangement can be provided.



Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-354583

(P2000-354583A)

(43) 公開日 平成12年12月26日 (2000. 12. 26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 B 1/00	3 0 0	A 6 1 B 1/00	3 0 0 D 2 G 0 4 3
1/04	3 7 0	1/04	3 7 0 2 H 0 4 0
1/06		1/06	B 4 C 0 6 1
G 0 1 N 21/64		G 0 1 N 21/64	E 5 C 0 5 4
G 0 2 B 23/26		G 0 2 B 23/26	B

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-168681

(22) 出願日 平成11年6月15日 (1999. 6. 15)

(71) 出願人 000000376

オリンパス光学工業株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(72) 発明者 細田 誠一

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ

ンパス光学工業株式会社内

(74) 代理人 100076233

弁理士 伊藤 進

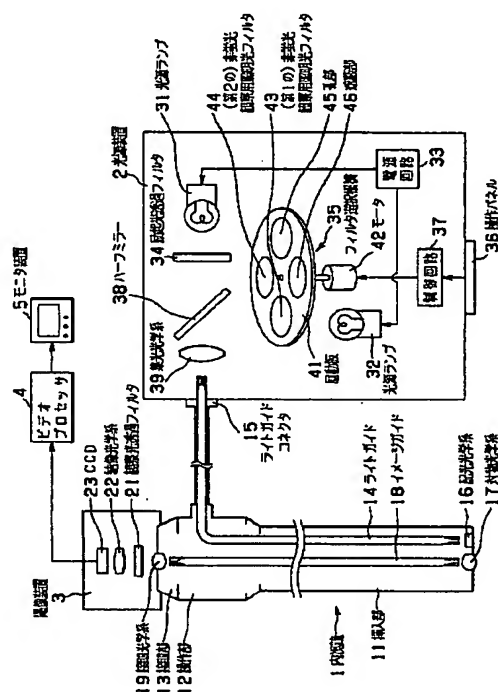
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内視鏡蛍光観察装置

(57) 【要約】

【課題】 安価な装置構成で、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことを可能とする内視鏡蛍光観察装置を提供する。

【解決手段】 励起光透過フィルタ34で得られる励起光と非蛍光観察用照明光フィルタ43で得られる非蛍光観察用照明光とがハーフミラー38で合成され、この合成光が、病変部に蛍光物質を分布させた観察対象部位に照射される。すると、蛍光光による病変部像と非蛍光観察用照明光による全体像とを含む観察像が、モニタ装置5に表示され、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができる。また、高感度の高価な撮像装置を必要としないので、安価に構成される。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 蛍光性蛋白質生成遺伝子が導入されることで蛍光性蛋白質が発現する観察対象組織へ向けて光を照射し、前記観察対象組織の観察像を得る内視鏡と、前記内視鏡へ供給する光を発する光源と、前記光源の光路に設けられ前記蛍光性蛋白質を励起する第1の波長帯域及び非蛍光観察用の第2の波長帯域の光を透過させる第1の透過波長制限手段と、前記観察像の光路に設けられ前記第1の波長帯域の光を少なくとも減衰させる第2の透過波長制限手段とを備えたことを特徴とする内視鏡蛍光観察装置。

【請求項2】 蛍光性蛋白質生成遺伝子が導入されることで蛍光性蛋白質が発現する観察対象組織へ向けて光を照射し、前記観察対象組織の観察像を得る内視鏡と、前記蛍光性蛋白質を励起する第1の波長帯域及び非蛍光観察用の第2の波長帯域の光を同時に或いは選択的に前記内視鏡へ供給する光源装置と、前記観察像の光路に設けられ前記第1の波長帯域の光を少なくとも減衰させる透過波長制限手段とを備えたことを特徴とする内視鏡蛍光観察装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、生体組織の蛍光観察を行う内視鏡蛍光観察装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、例えば腫瘍や癌細胞の病変部を観察するには、これらの病変部に集まり易い性質の蛍光性薬剤を生体へ注入して蛍光観察を行う手法が用いられている。このような蛍光観察を経内視鏡的に行う内視鏡蛍光観察装置は、例えば、蛍光性薬剤を励起する波長帯域の励起光を発する光源装置と、この光源装置からの励起光を観察対象部位へ照射し、観察対象部位からの観察像を得る内視鏡と、この観察像の光路に設けられ観察像に含まれる蛍光光を透過することで蛍光像を得る観察光透過フィルタを備えて構成されている。そして、この観察光透過フィルタは、蛍光像を観察し易いように、観察像に含まれる励起光を遮断する特性を一般に有している。

【0003】 ところが、蛍光性薬剤を用いて蛍光観察を行うと、病変部の固体差によって蛍光の強さにバラツキが生じ、十分な強さの蛍光光を確実に得ることができず、そして、十分な光量が得られない蛍光光による観察像では、観察像全体及び観察像全体における病変部の像が暗くなり、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができなかった。そして、この問題を回避するために、微弱な蛍光光を観察するための高感度の撮像装置を導入すると、装置が高価になるという問題があった。そこで、特開平10-295633号では、観察光透過フィルタにより励起光成分の一部を透過させることで、観察像全体を明るくし、病変部の位置及び形状の特定を行うための手段が示されている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、特開平10-295633号に示されるように観察像に励起光成分を含めると、蛍光光の波長帯域と励起光の波長帯域とが近接している場合には、観察像に含まれる蛍光像と励起光成分の像との区別が難しく、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができなかった。本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであり、安価な装置構成で、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことを可能とする内視鏡蛍光観察装置を提供することを目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 前記目的を達成するため、本発明の請求項1の内視鏡蛍光観察装置は、蛍光性蛋白質生成遺伝子が導入されることで蛍光性蛋白質が発現する観察対象組織へ向けて光を照射し、前記観察対象組織の観察像を得る内視鏡と、前記内視鏡へ供給する光を発する光源と、前記光源の光路に設けられ前記蛍光性蛋白質を励起する第1の波長帯域及び非蛍光観察用の第2の波長帯域の光を透過させる第1の透過波長制限手段と、前記観察像の光路に設けられ前記第1の波長帯域の光を少なくとも減衰させる第2の透過波長制限手段とを備えたことを特徴としている。

【0006】 また、本発明の請求項2の内視鏡蛍光観察装置は、蛍光性蛋白質生成遺伝子が導入されることで蛍光性蛋白質が発現する観察対象組織へ向けて光を照射し、前記観察対象組織の観察像を得る内視鏡と、前記蛍光性蛋白質を励起する第1の波長帯域及び非蛍光観察用の第2の波長帯域の光を同時に或いは選択的に前記内視鏡へ供給する光源装置と、前記観察像の光路に設けられ前記第1の波長帯域の光を少なくとも減衰させる透過波長制限手段とを備えたことを特徴としている。

## 【0007】

【発明の実施の形態】 以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。

（第1の実施の形態） 図1、図2及び図6は本発明の第1の実施の形態に係り、図1は内視鏡蛍光観察装置の構成を示す説明図、図2は励起光透過フィルタ及び非蛍光観察用照明光フィルタの特性を示す特性図、図6は蛍光性蛋白質の励起光感度特性及び蛍光光強度特性を示す特性図である。

【0008】 図1に示すように、本実施の形態の内視鏡蛍光観察装置は、体内に挿入して観察対象部位の観察像を得る内視鏡1と、前記内視鏡1に光を供給する光源装置2と、前記内視鏡1で得られる観察像を撮像して撮像信号を得る撮像装置3と、前記撮像装置3で得られる撮像信号に映像信号処理を施してモニタ表示可能な映像信号を得るビデオプロセッサ4と、前記ビデオプロセッサ4で得られる映像信号を映し出すモニタ装置5を備えて構成されている。

【0009】前記内視鏡1は、体内へ挿入する挿入部11と、前記挿入部11の基端側に連設され、内視鏡1を把持し操作する操作部12と、前記操作部12に連設され、内視鏡1で得られる観察像を射出するとともに、前記撮像装置3が接続される接眼部13と、前記挿入部11及び操作部12内を挿通し、一端が例えば前記操作部12側部から延出し、前記光源装置2から供給される光を前記挿入部11先端へ導くライトガイド14と、前記ライトガイド14の前記操作部12から延出する端部に設けられ、前記光源装置2と着脱自在に接続するライトガイドコネクタ15と、前記挿入部11先端に設けられ、前記ライトガイド14で導かれた光を観察対象部位へ向けて配光する配光光学系16と、前記挿入部11先端に設けられ、観察対象部位からの観察像が入射される対物光学系17と、前記挿入部11と前記操作部12内を挿通し、前記対物光学系で得られる観察像を前記接眼部13へ導くイメージガイド18と、前記接眼部13に設けられ、前記イメージガイド18で導かれた観察像を射出する接眼光学系19を備えて構成されている。

【0010】前記撮像装置3は、前記接眼部13から射出される観察像の励起光成分を減衰すべく透過波長帯域を制限する観察光透過フィルタ21と、前記観察光透過フィルタ21を透過した観察像を結像する結像光学系22と、前記結像光学系22で結像された観察像を撮像して撮像信号を得るCCD23（電荷結合素子）等の撮像素子を備えて構成されている。

【0011】前記光源装置2は、励起光の光源である光源ランプ31と、非蛍光観察用の照明光の光源である例えば白色の光源ランプ32と、前記光源ランプ31、32を駆動する電源回路33と、前記光源ランプ31から発せられる光のうち励起光の波長帯域を透過させる励起光透過フィルタ34と、前記光源ランプ31から発せられる光の透過特性を選択し、非蛍光観察用照明光を透過或いは遮断するフィルタ選択機構35と、光源装置2の操作を行う操作パネル36と、前記操作パネル36からの操作指示に応じて前記フィルタ選択機構35を制御する制御回路37と、前記励起光透過フィルタ34を透過して得られる励起光と前記フィルタ選択機構35を介して得られる非蛍光観察用照明光とを合成するハーフミラー38と、前記ハーフミラー38で得られる光を前記ライトガイド14の光入射端へ集光する集光光学系39を備えて構成されている。

【0012】前記フィルタ選択機構35は、回動駆動されることで前記光源ランプ32へ挿入されるフィルタを選択する回動板41と、前記制御回路37に制御され前記回動板41を回動駆動するモータ42と、前記回動板41に設けられて選択的に光路に挿入され、光の強度を減衰する第1の非蛍光観察用照明光フィルタ43と、前記回動板41に設けられて選択的に光路に挿入され、透過波長帯域を制限する第2の非蛍光観察用照明光フィル

タ44と、前記回動板41に設けられて選択的に光路に挿入され、光源ランプ32からの光をそのまま通過させる孔部45と、前記回動板41に設けられて選択的に光路に挿入され、光源ランプ32からの光を遮断する遮蔽部46を備えて構成されている。なお、フィルタは、例えばNDフィルタ（ニュートラルデンシティフィルタ）或いはメッシュフィルタで構成されている。

【0013】図2に示すように、前記励起光透過フィルタ34は、本実施の形態で用いる後述する蛍光物質の励起波長帯域を透過させる特性を有しており、前記第1の非蛍光観察用照明光フィルタ43は、強さを減衰させた光を非蛍光観察用照明光として出力する特性を有しており、前記第2の非蛍光観察用照明光フィルタ44は、蛍光物質の励起波長帯域及び蛍光波長帯域のいずれも含まない例えば赤色の可視光を非蛍光観察用照明光として透過させる特性を有している。

【0014】本実施の形態で用いる蛍光物質は、EGFP（Green Enhanced Fluorescent Protein）蛋白と呼ばれる238アミノ酸からなる蛍光性蛋白質であり、このEGFP蛋白は、野生のオワンクラゲが有するGFP（Green Fluorescent Protein）と呼ばれる蛍光性蛋白質の蛍光強度を強めるべく、図7（A）及び図7（B）に示すように、アミノ酸配列の一部が組み替えられたものである。このEGFP蛋白は、オワンクラゲの遺伝子情報を基に遺伝子操作により生成されたEGFP遺伝子と呼ばれる遺伝子を生体細胞に導入することで発現するものである。このEGFP遺伝子は、例えば、米国クローンテック社の製品であるpEGFPベクタと呼ばれるベクタを生体組織へ注入することで、生体細胞に導入される。生体細胞で発現したEGFP蛋白は、細胞内に局在せず、細胞全体にわたって分布し、励起光を受けることにより発色団を形成し、蛍光を発する性質を有している。

【0015】前記EGFP蛋白は、図6に示すように、波長が488nmの励起光に対して感度がピークとなり、510nmをピークとする500nm～525nmの波長帯域の略緑色の蛍光を発する性質を有している。

【0016】次に、本実施の形態の作用を説明する。例えば病変部の観察をするに当たって、先ず、病変部の生体組織へ図示しない処置具でベクタを注入し、EGFP遺伝子を病変部の細胞へ導入する。すると、病変部の細胞に、EGFP蛋白が発現する。

【0017】そして、EGFP蛋白が発現したら、内視鏡蛍光観察装置を起動して、病変部の観察を行う。内視鏡蛍光観察装置が起動されると、先ず、光源ランプ31からの光は、励起光透過フィルタ34により、EGFP蛋白を励起する波長帯域が抽出され、この励起光は、ハーフミラー38と、集光光学系39と、ライトガイド14と、配光光学系16を介して、病変部を含む観察対象

部位へ照射される。

【0018】このとき、フィルタ選択機構35により、光源ランプ32の光路に第1の非蛍光観察用照明光フィルタ43が挿入されていると、例えば弱い白色光による非蛍光観察用照明光が、ハーフミラー38と、集光光学系39と、ライトガイド14と、配光光学系16を介して、観察対象部位へ照射される。すると、EGFP蛋白が分布する病変部からの蛍光光による蛍光像と、観察対象部位全体からの励起光による像と、観察対象部位全体からの非蛍光観察用照明光による像とからなる観察像10が、対物光学系17と、イメージガイド18と、接眼光学系19を介して、観察光透過フィルタ21へ与えられる。そして、この観察光透過フィルタ21により、観察像に含まれる励起光成分が除去され、蛍光像と非蛍光観察用照明光による像とからなる観察像が、結像光学系22を介して、CCD23により撮像され、この撮像信号は、ビデオプロセッサ4によりモニタ表示可能な映像信号に変換され、この映像信号は、モニタ装置5へ与えられ、これにより、モニタ装置5に観察像が表示される。このとき、観察像は、蛍光光による病変部の像と弱い非

10  
20  
30  
40  
50  
【0019】ここで、操作パネル36からの操作指示によりフィルタ選択機構35が制御され、光源ランプ32の光路に、第2の非蛍光観察用照明光フィルタ44が挿入されると、例えば赤色の非蛍光観察用照明光が、励起光とともに、観察対象部位へ照射される。このとき、非蛍光観察用照明光の波長帯域は、EGFPベクタの蛍光光の波長帯域と異なっており、観察光透過フィルタ21により除去されない。従って、モニタ装置5には、蛍光光による病変部の像と赤色の非蛍光観察用照明光による観察対象部位全体像とを含む観察像が表示されるので、これにより、病変部の位置及び形状を観察する。

【0020】また、非蛍光観察用照明光による像が観察像に含まれていることで、蛍光像を見付けることができないときには、光源ランプ32の光路に遮蔽部46を挿入することで、非蛍光観察用照明光が遮断され、モニタ装置5には、非蛍光観察用照明光を含まない蛍光像が表示される。

【0021】また、上述したように、第1の非蛍光観察用照明光フィルタ43を介して、弱い非蛍光観察用照明光を観察対象部位へ照射することで、蛍光像観察の妨げにならないように観察対象部位全体像が表示されるが、必要に応じて、孔部45を光源ランプ32の光路に挿入することで、減衰されない非蛍光観察用照明光を観察対象部位へ照射し、観察対象部位全体像を明るく観察することができる。

【0022】更に、必要に応じて、孔部45を光源ランプ32の光路に挿入した状態で、光源ランプ31を消灯

することにより、光源装置2から、通常の即ち例えば白色の照明光を内視鏡1へ与えることができる。

【0023】以上説明したように、本実施の形態によれば、励起光と非蛍光観察用照明光とを観察対象部位へ照射し、観察像の励起光を除去して蛍光光による病変部像と非蛍光観察用照明光による観察対象部位全体像を得るようにしたことで、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができる。また、高感度の高価な撮像装置を導入することなく、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができる。従って、本実施の形態によれば、安価な装置構成で、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができるという効果が得られる。

【0024】また、弱い非蛍光観察用照明光を観察対象部位へ照射することで、蛍光光による病変部像の観察を妨げずに、観察対象部位全体像を観察することができる。

【0025】また、蛍光光と色の異なる非蛍光観察用照明光を観察対象部位へ照射することで、蛍光光による病変部像の観察を妨げずに、観察対象部位全体像を観察することができる。

【0026】（第2の実施の形態）図3、図4及び図6は本発明の第2の実施の形態に係り、図3は内視鏡蛍光観察装置の構成を示す説明図、図4は励起光透過フィルタの特性を示す特性図、図6は蛍光性蛋白質の励起光感度特性及び蛍光光強度特性を示す特性図である。なお、本実施の形態では、前記第1の実施の形態と同様に構成されている部位には同じ符号を付してその説明を省略する。

【0027】図3に示すように、本実施の形態の内視鏡蛍光観察装置は、前記第1の実施の形態の光源装置2（図1参照）に代わって、光源装置51が設けられている。他の構成は、前記第1の実施の形態と同様である。

【0028】前記光源装置51は、内視鏡1へ供給する光の光源である光源ランプ52と、前記光源ランプ52を駆動する電源回路53と、前記光源ランプ52から発せられた光をライトガイド14の光入射端へ向けて集光する集光リフレクタ54と、前記光源ランプ52の光路に設けられ、励起光の波長帯域を透過するとともに、非蛍光観察用照明光の波長帯域を透過する励起光透過フィルタ55と、前記励起光透過フィルタ55を前記光源ランプ52の光路に挿入したり退避させるべく移動させるモータ56と、光源装置51への操作指示を入力する操作パネル57と、前記操作パネル57からの操作指示に応じて、前記モータ56を制御する制御回路58を備えて構成されている。

【0029】図4に示すように、前記励起光透過フィルタ55は、蛍光物質の励起波長帯域である略緑色の波長帯域を透過させるとともに、非蛍光観察用照明光として可視光の例えば赤色及び赤色より長波長の波長を透過させる特性を有している。

【0030】なお、本実施の形態で用いる蛍光物質は、前記第1の実施の形態と同様に、EGFP蛋白である。

【0031】次に、本実施の形態の作用を説明する。なお、本実施の形態では、前記第1の実施の形態と共通する作用の説明を省略する。前記第1の実施の形態と同様にして病変部にEGFP蛋白が発現したら、内視鏡蛍光観察装置を起動する。すると、光源ランプ52からの光は、励起光透過フィルタ55により、励起光及び非蛍光観察用照明光の波長成分が抽出され、この励起光及び非10 蛍光観察用照明光は、内視鏡1から観察対象部位へ照射される。そして、モニタ装置5には、蛍光光による病変部像と非蛍光観察用照明光による観察対象部位全体像を含む観察像が表示されるので、これにより、病変部の位置及び形状を観察する。このとき、本実施の形態の例では、赤色の観察対象部位全体像の中に、緑色の病変部像が表示される。

【0032】また、赤色の非蛍光観察用照明光では観察像の位置関係を確認しにくいときには、モータ56を制御して、励起光透過フィルタ55を光路から退避させる。すると、例えば白色の照明光が、観察対象部位へ照12 射され、観察対象部位全体像が観察し易くなる。

【0033】以上説明したように、本実施の形態によれば、励起光と非蛍光観察用照明光とを観察対象部位へ照射し、観察像の励起光を除去して蛍光光による病変部像と非蛍光観察用照明光による観察対象部位全体像を得るようにしたことで、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができる。また、高感度の高価な撮像装置を導入することなく、病変部の位置及び形状の特定を確実に14 行うことができる。従って、本実施の形態によれば、安価な装置構成で、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができるという効果が得られる。

【0034】（第3の実施の形態）図5及び図6は本発明の第3の実施の形態に係り、励起光透過フィルタ及び観察光透過フィルタの特性を示す特性図、図6は蛍光性蛋白質の励起光感度特性及び蛍光光強度特性を示す特性図である。なお、本実施の形態では、前記第2の実施の形態と同様に構成されている部位には同じ符号を付してその説明を省略する。

【0035】本実施の形態に係る蛍光観察で用いる蛍光物質は、EBFP (Enhanced BlueFluorescent Protein) 蛋白と呼ばれる蛍光性蛋白質であり、このEBFP蛋白は、GFPと呼ばれる蛍光性蛋白質の蛍光特性を変更すべく、図7(A)及び図7(C)に示すように、アミノ酸配列の一部が組み替えられたものである。このEBFP蛋白は、遺伝子操作により生成されたEBFP遺伝子と呼ばれる遺伝子を生体細胞に導入することで発現するものである。このEBFP遺伝子は、例えば、米国クローンテック社の製品であるpEBFPベクタと呼ばれるベクタを生体組織へ注入することで、生体細胞に導16 入される。

【0036】前記EBFP蛋白は、図6に示すように、波長が380nmの励起光に対して感度がピークとなり、波長が460nmのとき強度がピークとなる略青色の波長帯域の蛍光光を発する性質を有している。

【0037】本実施の形態の内視鏡蛍光観察装置は、前記第2の実施の形態の内視鏡蛍光観察装置（図3参照）と略同様に構成されているが、励起光透過フィルタ55及び観察光透過フィルタ21の特性が前記第2の実施の形態と異なる。

【0038】図5に示すように、本実施の形態の励起光透過フィルタ55は、透過する励起光の波長帯域が、略350nm～400nmとなっている。なお、この励起光透過フィルタ55は、前記第2の実施の形態と同様に、励起光を透過するとともに、例えば赤色の非蛍光観察用照明光を透過する特性を有している。

【0039】本実施の形態の観察光透過フィルタは、略425nm以下の波長を減衰させる特性を有しており、これにより、観察像に含まれる励起光の成分が除去されるようになっている。

【0040】次に、本実施の形態の作用を説明する。なお、本実施の形態では、前記第2の実施の形態と共通する作用の説明を省略する。本実施の形態では、前記第2の実施の形態と同様にして、モニタ装置5に、蛍光光による病変部像と非蛍光観察用照明光による観察対象部位全体像を含む観察像が表示されるので、これにより、病20 変部の位置及び形状を観察する。このとき、本実施の形態の例では、赤色の観察対象部位全体像の中に、青色の病変部像が表示される。

【0041】以上説明した本実施の形態によれば、前記第2の実施の形態で得られる効果に加えて、次に挙げる効果が得られる。本実施の形態では、蛍光物質として、前記第1及び第2の実施の形態で用いたEGFPに代わって、EBFPを用いた。前述のように、EGFPは、波長が510nm付近の緑色の蛍光を発する性質があるが、この波長は、生体細胞が元々有している自家蛍光の特性による蛍光光の波長と似ている。この自家蛍光は、生体細胞に含まれるコラーゲンの蛍光特性によるものと言われ、例えば腸管、脾臓等の特定の生体臓器で発生するものである。従って、EGFPを用いて生体組織を蛍22 光観察すると、観察対象部位によっては、得られる蛍光像が、EGFPによる蛍光像であるのか、自家蛍光による蛍光像であるのかの区別が付きにくい。そこで、本実施の形態では、EGFPと蛍光色が異なるEBFPを使用することで、観察対象部位に自家蛍光が生じる場合であっても、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができるという効果が得られる。

【0042】（第4の実施の形態）図6は本発明の第4の実施の形態に係り、蛍光性蛋白質の励起光感度特性及び蛍光光強度特性を示す特性図である。なお、本実施の形態では、前記第3の実施の形態と同様に構成されてい24

る部位には、同じ符号を付してその説明を省略する。

【0043】本実施の形態に係る蛍光観察で用いる蛍光物質は、EYFP (Enhanced Yellow-green Fluorescent Protein) 蛋白と呼ばれる蛍光性蛋白質であり、このEYFP蛋白は、GFPと呼ばれる蛍光性蛋白質の蛍光特性を変更すべく、図7(A)及び図7(D)に示すように、アミノ酸配列の一部が組み替えられたものである。このEYFP蛋白は、遺伝子操作により生成されたEYFP遺伝子と呼ばれる遺伝子を生体細胞に導入することで発現するものである。このEYFP遺伝子は、例えば、米国クローンテック社の製品であるpEYFPベクタと呼ばれるベクタを生体組織へ注入することで、生体細胞に導入される。

【0044】前記EYFP蛋白は、図6に示すように、波長が513nmの励起光に対して感度がピークとなり、波長が527nmのとき強度がピークとなる略黄緑の波長帯域の蛍光を発する性質を有している。

【0045】本実施の形態の内視鏡蛍光観察装置は、前記第3の実施の形態の内視鏡蛍光観察装置と略同様に構成されているが、励起光透過フィルタ55及び観察光透過フィルタ21の特性が前記第3の実施の形態と異なる。

【0046】本実施の形態の励起光透過フィルタ55は、励起光用の透過波長帯域が、略470nm～510nmとなっている。そして、この励起光透過フィルタ55は、励起光を透過するとともに、例えば赤色の非蛍光観察用照明光を透過する特性を有している。また、本実施の形態の観察光透過フィルタ21は、略525nm以下の波長を減衰させる特性を有している。なお、本実施の形態で用いるEYFPは、励起光と蛍光の波長が近接しているので、前述した励起光透過フィルタ55及び観察光透過フィルタ21の特性は、観察光への励起光のクロスオーバーを減少しつつ励起光及び観察光をそれぞれ透過させるためのトレードオフを考慮して設定された特性の一例となっている。ここで、励起光のピーク波長がそれぞれ513nmであるのに対し、励起光の透過波長帯域が470nm～510nmに設定されているが、励起光に帯域幅があることと、実際のフィルタの遮断特性は急峻なものでないことから、励起光は励起光透過フィルタ55を透過するようになっている。また同様に、蛍光光は観察光透過フィルタ21を透過するようになっている。

【0047】次に、本実施の形態の作用を説明する。なお、本実施の形態では、前記第3の実施の形態と共通する作用の説明を省略する。本実施の形態では、前記第2の実施の形態と同様にして、モニタ装置5に、蛍光光による病変部像と非蛍光観察用照明光による観察対象部位全体像を含む観察像が表示されるので、これにより、病変部の位置及び形状を観察する。このとき、本実施の形態の例では、赤色の観察対象部位全体像の中に、略黄緑

色の病変部像が表示される。

【0048】以上説明した本実施の形態によれば、前記第3の実施の形態と同様の効果が得られる。また、本実施の形態では、励起光用の透過波長帯域が470～510nmとなっているので、例えば前記第3の実施の形態のように350～400nmという近紫外波長を透過させる場合に比べて、生体に対する紫外線の影響を減少することができる。

【0049】なお、本発明は、上述の実施の形態のみに限定されるものではなく、発明の要旨を逸脱しない範囲で種々変形実施可能である。例えば、蛍光蛋白発現遺伝子を導入するベクタは、変性低密度リボ蛋白質受容体を発現させるベクタに、蛍光蛋白発現遺伝子を組み入れて構成したものであってもよい。この変性低密度リボ蛋白質受容体を発現させるベクタは、哺乳類や、微生物や、酵母や、バクテリオファージ或いはウイルス遺伝子由来の調節要素に使用可能な状態に連結された哺乳類の変性低密度リボ蛋白質受容体或いは生物学的にこれと等価な類似物をコードする合成DNA（デオキシリボ核酸）或いはcDNA（二本鎖DNA）を介して生成されたDNA断片で構成される。このようなベクタは、適当な細胞系列への形質転換、形質導入或いは感染によって、変性低密度リボ蛋白質受容体及び蛍光蛋白の発現を誘導する。すると、例えば哺乳類の変性低密度リボ蛋白質受容体及び蛍光蛋白が、適当なプロモーターの調節の下、哺乳類細胞や、酵母や、細菌或いはその他の細胞中で発現する。これにより、変性低密度リボ蛋白質受容体が生産される組織を蛍光観察することができる。なお、細菌や、真菌や、酵母及び哺乳類細胞宿主に用いるための適当なクローニング及び発現ベクタに関して、ポウエル（Pouwl）ら（Cloning Vectors: A Laboratory Manual, エルスビュー社、ニューヨーク州、（1985））によって述べられている。

【0050】また、例えば、励起光透過フィルタ34、55は、透過する励起光の波長を切り替えられるように構成してもよい。このような構成とすることにより、蛍光物質として複数の異なる蛍光性蛋白質を用いる場合に対応することが可能である。また、光源ランプは、タングステンランプであってもよいし、これに限らず、観察に適した波長特性のランプを使用してよく、例えば、キセノンショートアークランプ、メタルハライドショートアークランプ、水銀ランプ等であってもよい。

【0051】〔付記〕

（付記項1-1）蛍光性蛋白質生成遺伝子が導入されることで蛍光性蛋白質が発現する観察対象組織へ向けて光を照射し、前記観察対象組織の観察像を得る内視鏡と、前記内視鏡へ供給する光を発する光源と、前記光源の光路に設けられ前記蛍光性蛋白質を励起する第1の波長帯域及び非蛍光観察用の第2の波長帯域の光を透過させる第1の透過波長制限手段と、前記観察像の光路に設けら

れ前記第1の波長帯域の光を少なくとも減衰させる第2の透過波長制限手段とを備えたことを特徴とする内視鏡蛍光観察装置。

【0052】（付記項1-2）付記項1-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記第1の透過波長制限手段は、前記第1の波長帯域と前記第2の波長帯域とを選択的に透過する。

【0053】（付記項1-3）付記項1-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記第1の透過波長制限手段は、前記第1の波長帯域と前記第2の波長帯域とを同時に透過する。

【0054】（付記項1-4）付記項1-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記第2の波長帯域の光の光量は、前記第1の波長帯域の光により励起されて前記蛍光性蛋白質が発する蛍光光の光量より少なくした。

【0055】（付記項1-5）付記項1-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記第2の波長帯域の光の光量は、前記第1の波長帯域の光の光量より少なくした。

【0056】（付記項1-6）付記項1-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記第1の透過波長制限手段は、前記第1の波長帯域を変更可能に構成した。

（付記項2-1）蛍光性蛋白質生成遺伝子が導入されることで蛍光性蛋白質が発現する観察対象組織へ向けて光を照射し、前記観察対象組織の観察像を得る内視鏡と、前記蛍光性蛋白質を励起する第1の波長帯域及び非蛍光観察用の第2の波長帯域の光を同時に或いは選択的に前記内視鏡へ供給する光源装置と、前記観察像の光路に設けられ前記第1の波長帯域の光を少なくとも減衰させる透過波長制限手段とを備えたことを特徴とする内視鏡蛍光観察装置。

【0057】（付記項2-2）付記項2-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記光源装置は、前記第1の波長帯域と前記第2の波長帯域とを選択的に出力する。

【0058】（付記項2-3）付記項2-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記光源装置は、前記第1の波長帯域と前記第2の波長帯域とを同時に出力する。

【0059】（付記項2-4）付記項2-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記第2の波長帯域の光の光量は、前記第1の波長帯域の光により励起されて前記蛍光性蛋白質が発する蛍光光の光量より少なくした。

【0060】（付記項2-5）付記項2-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記第2の波長帯域の光の光量は、前記第1の波長帯域の光の光量より少なくした。

【0061】（付記項2-6）付記項2-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記光源装置は、前記第1の波長帯域を変更可能に構成した。

【0062】（付記項2-7）観察対象の組織に照射光

を供給するための1つ以上の光源および照明光学系と、前記観察対象の組織が蛍光を発するように前記光源よりの光より励起光を抽出するための励起光選択手段と、前記観察対象の組織を観察するために前記励起光選択手段を介さない観察光を選択する観察光選択手段とを備えたことを特徴とする内視鏡蛍光観察光源装置。

【0063】（付記項2-8）付記項2-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記光源装置に設けられ光を発する第1の光源及び第2の光源と、前記第1の光源の光路に設けられ前記第1の波長帯域の光を透過する透過波長制限手段と、前記第2の光源の光路に設けられ前記第2の波長帯域の光を透過する透過波長制限手段と、前記光源装置に設けられ前記第1の波長帯域の光を透過する透過波長制限手段を介して得られた光と前記第2の波長帯域の光を透過する透過波長制限手段を介して得られた光とを合成して同時に出力する光合成手段とを備えた。

【0064】（付記項3-1）付記項1及び付記項2に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記蛍光性蛋白質による蛍光光の波長は、前記観察対象組織による自家蛍光の波長と異なる。

【0065】（付記項3-2）付記項3-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記蛍光性蛋白質による蛍光光の波長は、略青色に対応する波長である。

【0066】（付記項3-3）付記項3-1に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記蛍光性蛋白質による蛍光光の波長は、略黄緑色に対応する波長である。

【0067】（付記項3-4）付記項3-2に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記蛍光性蛋白質に対する励起光の波長帯域は、略350nmから400nmである。

【0068】（付記項3-5）付記項3-3に記載の内視鏡蛍光観察装置であって、前記蛍光性蛋白質に対する励起光の波長帯域は、略470nmから510nmである。

【0069】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、安価な装置構成で、病変部の位置及び形状の特定を確実に行うことができるという効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1及び図2は本発明の第1の実施の形態に係り、図1は内視鏡蛍光観察装置の構成を示す説明図

【図2】励起光透過フィルタ及び非蛍光観察用照明光フィルタの特性を示す特性図

【図3】図3及び図4は本発明の第2の実施の形態に係り、図3は内視鏡蛍光観察装置の構成を示す説明図

【図4】励起光透過フィルタの特性を示す特性図

【図5】本発明の第3の実施の形態に係り、励起光透過フィルタ及び観察光透過フィルタの特性を示す特性図

【図6】本発明の第1、第2、第3及び第4の実施の形

態に係り、蛍光性蛋白質の励起光感度特性及び蛍光光強度特性を示す特性図

【図7】参考資料として、蛍光蛋白質発現遺伝子のアミノ酸配列の抜粋を示す構造図で、(A)は天然GFPのアミノ酸配列の抜粋を示す構造図、(B)はEGFPのアミノ酸配列の抜粋を示す構造図、(C)はEBFPのアミノ酸配列の抜粋を示す構造図、(D)はEYFPのアミノ酸配列の抜粋を示す構造図

【符号の説明】

1…内視鏡

2…光源装置

21…観察光透過フィルタ

31…光源ランプ

32…光源ランプ

34…励起光透過フィルタ

35…フィルタ選択機構

43…非蛍光観察用照明光フィルタ

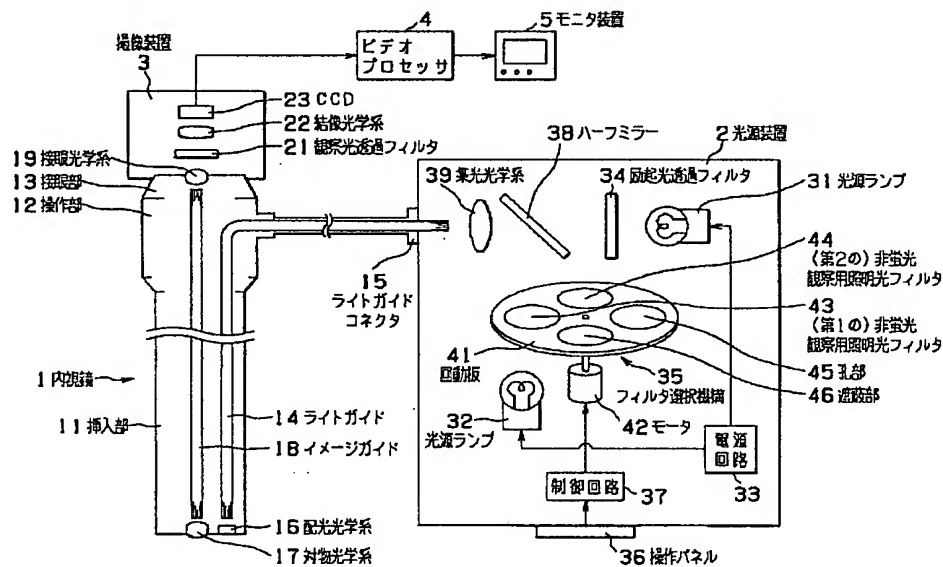
44…非蛍光観察用照明光フィルタ

51…光源装置

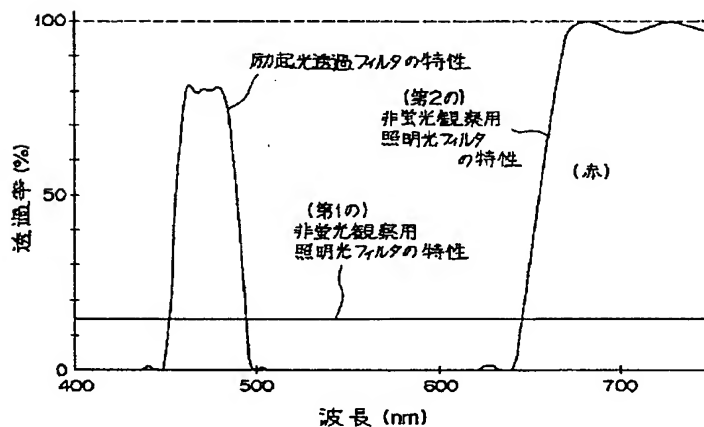
52…光源ランプ

10 55…励起光透過フィルタ

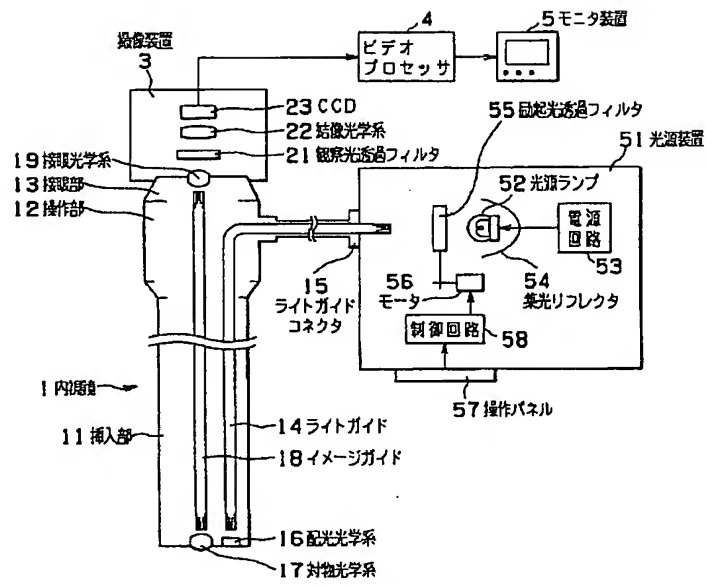
【図1】



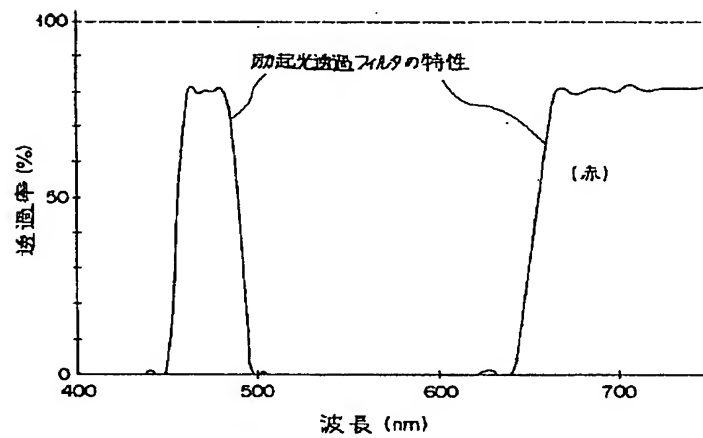
【図2】



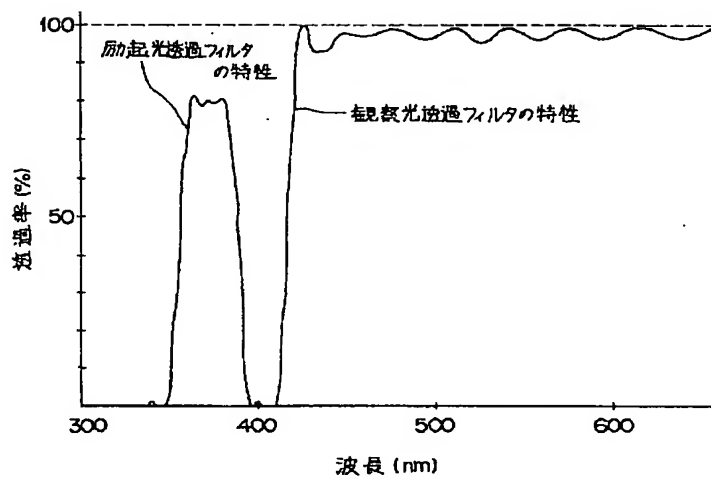
【図3】



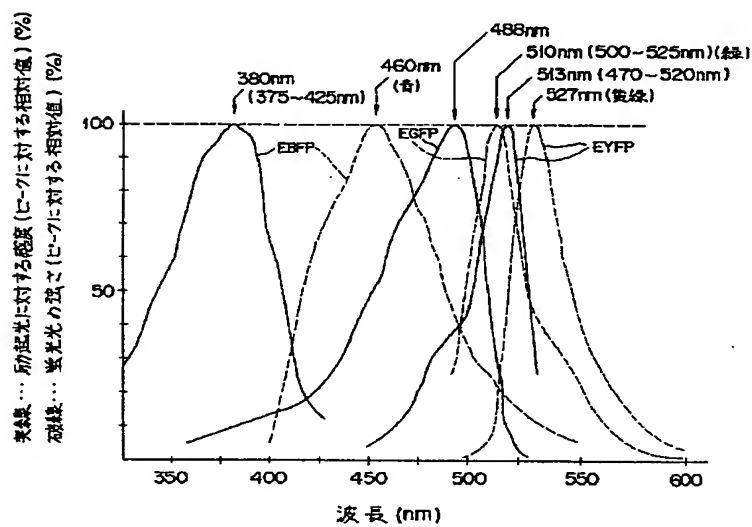
【図4】



【図5】



【図6】



## 【図 7】

(A) 天然GFPのアミノ酸配列

...-Phe<sup>64</sup>-Ser<sup>65</sup>-Tyr<sup>66</sup>-Gly<sup>67</sup>-Val<sup>68</sup>-Gln<sup>69</sup>...-Ser<sup>72</sup>...-Tyr<sup>145</sup>...-Tyr<sup>203</sup>...

(B) EGFPのアミノ酸配列

...-Phe<sup>64</sup>-Thr<sup>65</sup>-Tyr<sup>66</sup>-Gly<sup>67</sup>-Val<sup>68</sup>-Gln<sup>69</sup>...-Ser<sup>72</sup>...-Tyr<sup>145</sup>...-Tyr<sup>203</sup>...

(C) EBFPのアミノ酸配列

...-Leu<sup>64</sup>-Thr<sup>65</sup>-His<sup>66</sup>-Gly<sup>67</sup>-Val<sup>68</sup>-Gln<sup>69</sup>...-Ser<sup>72</sup>...-Phe<sup>145</sup>...-Tyr<sup>203</sup>...

(D) EYFPのアミノ酸配列

...-Phe<sup>64</sup>-Gly<sup>65</sup>-Tyr<sup>66</sup>-Gly<sup>67</sup>-Leu<sup>68</sup>-Gln<sup>69</sup>...-Ala<sup>72</sup>...-Tyr<sup>145</sup>...-Phe<sup>203</sup>...

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

H O 4 N 7/18

識別記号

F I

H O 4 N 7/18

テーマコード(参考)

M

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA05 EA01 FA01

FA06 GA06 GB28 HA15 JA02

KA02

2H040 BA09 CA10 CA26 GA01

4C061 AA00 BB02 CC07 DD00 FF02

GG01 HH54 LL03 NN01 NN05

QQ02 QQ04 QQ09 RR04 RR14 30

RR18 RR26 WW17

5C054 CA04 CC07 FE11 HA12